

Пам'ятка для лікарів:

Огляд рекомендацій щодо застосування лікарського засобу Гіленія

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гіленія, Наказ МОЗ України від 02.07.2021 № 1327. Реєстраційне посвідчення № UA/11704/01/01; <http://www.drz.com.ua/>

ПІБ пацієнта: _____

Ця інформація призначена для спеціалістів сфери охорони здоров'я, які призначають фінголімод, і/або пацієнтів, які його застосовують. Ця інформація може бути передана особисто зазначеним вище спеціалістам сфери охорони здоров'я та/або пацієнтам. На допомогу практикуючому лікарю. Видано в межах програми з управління ризиками. **НЕ Є РЕКЛАМОЮ.**

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року №898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 19 грудня 2016 року за №1649/29779 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року №996) слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Для інформування представництва «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні та за додатковою інформацією звертайтеся за телефоном: +38 044 389 39 30 або на e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com.

Представництво «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні: м. Київ, 04073, просп. С. Бандери, 28а, БЦ SP Hall.

Критерії, що необхідно враховувати при виборі пацієнтів для лікування лікарським засобом Гіленія¹ (фінголімод)

Початок лікування

Початок лікування фінголімодом супроводжується тимчасовим зниженням частоти серцевих скорочень, а також може бути пов'язаний із затримкою атріовентрикулярної провідності, зокрема, є окремі повідомлення про транзиторну повну АВ-блокаду, яка спонтанно зникає. Після застосування першої дози зниження частоти серцевих скорочень починається протягом 1 години і досягає максимуму приблизно на 6 годину. Нижче наведено короткий огляд вимог щодо спостереження.

Кому підходить лікарський засіб

Дорослим пацієнтам з високоактивним РРРС, у яких була відсутня відповідь на повний курс щонайменше однієї відповідної хворобо-модифікувальної терапії або у яких зазначають швидке прогресування і тяжку форму РРРС*.

Протипоказання

Синдром імунодефіциту. Протипоказано пацієнтам із підвищеним ризиком опортуністичних інфекцій, у тому числі пацієнтам із ослабленим імунітетом (включаючи пацієнтів, які проходять імуносупресивну терапію, або пацієнтів із ослабленим імунітетом до терапії). Тяжкі гострі інфекції, активні хронічні інфекції (гепатити, туберкульоз). Протипоказано пацієнтам з новоутвореннями. Протипоказано пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлдом – П'ю). Інфаркт міокарда, який стався у період останніх 6 місяців. Нестабільна стенокардія. Інсульт. Транзиторна ішемічна атака. Декомпенсована серцева недостатність, що вимагає госпіталізації. Серцева недостатність класу III/IV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів. Виражена серцева аритмія, яка потребує одночасного застосування з антиаритмічними засобами класу Ia або класу III. Існуючі або наявні в анамнезі атріовентрикулярна блокада II ступеня типу Мобітц II або атріовентрикулярна блокада III ступеня. Синдром слабкості синусового вузла (якщо пацієнт не має функціонуючого кардіостимулятора). Базовий інтервал QTc \geq 500 мс. Протипоказано вагітним та жінкам репродуктивного віку, що не застосовують високоефективні методи контрацепції. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Лікарський засіб не рекомендований

Застосування можна розглядати лише після ретельного аналізу ризиків і переваг та консультації з кардіологом

Синоатріальна блокада серця, симптоматична брадикардія або повторюване синкопе в анамнезі, значне подовження інтервалу QT[†], зупинка серця в анамнезі, неконтрольована артеріальна гіпертензія або тяжке апное уві сні

- Рекомендується проводити розширений моніторинг щонайменше до наступного дня
- Щоб дізнатися про належний контроль під час отримання першої дози, зверніться до кардіолога

Застосування бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів для зниження частоти серцевих скорочень[‡] або інших речовин, що зменшують частоту серцевих скорочень[§]

- Щоб дізнатися про можливості переходу на лікарські засоби, які не зменшують частоту серцевих скорочень, зверніться до кардіолога
- Якщо заміна лікарського засобу неможлива, продовжуйте спостереження щонайменше до наступного дня

[†] QTc > 470 мс (дорослі жінки), > 460 мс (дівчата) або > 450 мс (дорослі чоловіки та хлопці).

[‡] Включаючи верапаміл або дилтіазем.

[§] Включаючи протиаритмічні засоби класу Ia та III, івабрадин, дигоксин, лікарські засоби антихолінергастери або пілокарпін.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гіленія, Наказ МОЗ України від 02.07.2021 № 1327. Реєстраційне посвідчення № UA/11704/01/01; <http://www.driz.com.ua/>

Рекомендовані кроки в лікуванні пацієнтів лікарським засобом Гіленія

Перелік-пам'ятка і схема нижче призначені для використання як допоміжні інструменти в лікуванні пацієнтів лікарським засобом Гіленія. Вони містять опис основних етапів, а також інформацію, яку слід врахувати на початку лікування, під час його продовження або припинення.

Перед початком лікування

- Лікування лікарським засобом Гіленія не рекомендоване наступним пацієнтам, окрім випадків, коли очікувані переваги перевищують можливі ризики:
 - Пацієнти із синоатріальною блокадою серця, симптоматичною брадикардією або повторюваним синкопе в анамнезі, значним подовження інтервалу QT*, зупинкою серця в анамнезі, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або тяжким апное уві сні
- Щоб дізнатися про належний контроль на початку лікування, зверніться до кардіолога; рекомендується проводити розширений моніторинг щонайменше до наступного дня
 - Пацієнти, які отримують супутню терапію бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, що зменшують частоту серцевих скорочень (наприклад, верапаміл або дилтіазем), або іншими речовинами, що зменшують частоту серцевих скорочень (наприклад, івабрадин, дигоксин, лікарські засоби антихолінестерази або пілокарпін)
- Щоб дізнатися про можливість переходу на лікарські засоби, які не зменшують частоту серцевих скорочень, зверніться до кардіолога
- Якщо припинення лікарського засобу, який зменшує частоту серцевих скорочень, неможливе, зверніться до кардіолога, щоб дізнатися про найбільш доцільне спостереження на початку лікування; рекомендується спостереження щонайменше до наступного дня
- Для педіатричних пацієнтів оцініть стадію Таннера, виміряйте зріст і вагу, а також розгляньте повний графік вакцинації відповідно до стандартів лікування
- Слід переконатися, що пацієнти одночасно не приймають протиаритмічні засоби класу Ia або III
- Виконати електрокардіографію (ЕКГ) і виміряти артеріальний тиск (АТ)
 - Уникати супутнього застосування протипухлинних, імуномодулювальних або імуносупресивних лікарських засобів через ризик адитивного ефекту на імунну систему. З цієї ж причини рішення щодо довготривалого супутнього лікування кортикостероїдами слід приймати дуже обережно
- Отримати результати вимірювання рівнів трансаміназ і білірубіну (протягом останніх 6 місяців)
- Отримати результати загального аналізу крові (протягом останніх 6 місяців або після припинення попередньої терапії)
- Повідомити жінок з репродуктивним потенціалом про те, що лікарський засіб Гіленія протипоказаний вагітним жінкам і жінкам з репродуктивним потенціалом, які не використовують ефективні методи контрацепції Гіленія має тератогенний ефект.
- Перш ніж розпочинати лікування жінок з репродуктивним потенціалом, необхідно отримати негативний результат тесту на вагітність і повторювати такий тест через певні проміжки часу протягом усього періоду лікування
- Повідомити жінок з репродуктивним потенціалом про серйозні ризики для плода з боку лікарського засобу Гіленія. Видати всім пацієнтам та особам, які доглядають пацієнтів, картку-нагадування для пацієнтів щодо вагітності
- Надати консультацію жінкам з репродуктивним потенціалом (в т.ч. підліткам) щодо запобігання вагітності та застосування ефективних методів контрацепції під час лікування і протягом 2 місяців після припинення лікування. Для консультування слід використовувати картку-нагадування для пацієнтів щодо вагітності
- У пацієнтів з тяжкою активною інфекцією слід відкласти лікування до усунення цього стану
- У постмаркетингових умовах зазначали інфекції, спричинені вірусом папіломи людини (ВПЛ), зокрема папіломи, дисплазію, бородавки та рак, пов'язаний з ВПЛ. Пацієнтам рекомендований скринінг на рак (включаючи мазок Папаніколау) і вакцинація проти ВПЛ відповідно до стандартів лікування
- У пацієнтів, в анамнезі яких відсутня підтверджена лікарем вітряна віспа або відсутнє документальне підтвердження вакцинації проти вітряної віспи, необхідно виконати дослідження на антитіла проти вірусу вітряної віспи. У випадку отримання негативного результату рекомендовано виконати повний курс вакцинації проти вірусу вітряної віспи та відкласти початок лікування на 1 місяць для отримання повноцінного ефекту вакцинації
- Виконати офтальмологічне обстеження в пацієнтів з увеїтом в анамнезі або з цукровим діабетом
- Виконати дерматологічне обстеження. Пацієнта слід направити до дерматолога за наявності підозрілих утворень, що можуть вказувати на базальноклітинну карциному або інші шкірні новоутворення (включаючи злоякісну меланому, плоскоклітинний рак, саркому Капоші та карциному клітин Меркеля)
- Надати пацієнтам, батькам і особам, які доглядають за пацієнтами, відповідні настанови

* QTc > 470 мс (дорослі жінки), > 460 мс (дівчата) або > 450 мс (дорослі чоловіки та хлопці).

UA/11704/01/01; <http://www.drz.com.ua/>

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гіленія, Наказ МОЗ України від 02.07.2021 № 1327. Реєстраційне посвідчення №

Алгоритм початку лікування

Усі пацієнти, у тому числі педіатричні, потребують спостереження протягом щонайменше 6 годин після початку лікування, як це описано в наведеному нижче алгоритмі.

Цю процедуру слід виконувати у педіатричних пацієнтів при зміні дозування Гіленії з 0,25 мг на 0,5 мг один раз на добу*.

Також слід дотримуватися вказаного порядку під час відновлення лікування, якщо застосування лікарського засобу Гіленія було припинено:

- на 1 день або більше протягом перших 2 тижнів лікування;
- на понад 7 днів протягом 3–4-го тижня лікування;
- на понад 2 тижні після першого місяця лікування.

Крім того, у випадку лікування пацієнтів, у яких застосування лікарського засобу Гіленія не рекомендоване (див. стор. 2), слід проконсультуватися з кардіологом щодо належного спостереження: у цій групі рекомендованим є спостереження щонайменше до наступного дня.

- Виконати початкову ЕКГ і виміряти АТ
- Проводити спостереження протягом щонайменше 6 годин на предмет ознак і симптомів брадикардії, з щогодинним вимірюванням пульсу й АТ. Якщо в пацієнта наявні симптоми, слід продовжувати спостереження до їх зникнення
 - Рекомендована безперервна (у режимі реального часу) ЕКГ протягом 6 годин
- Виконати ЕКГ через 6 годин

Чи потребував пацієнт медикаментозного втручання в будь-який час у період спостереження?



НІ

▶ ТАК

Виконуйте спостереження в медичній установі до наступного ранку. Спостереження після отримання першої дози слід повторити після отримання другої дози лікарського засобу Гіленія

Чи сталася атріовентрикулярна блокада третього ступеня в будь-який час у період спостереження?



НІ

▶ ТАК

Продовжуйте спостереження щонайменше до наступного ранку до зникнення зазначених явищ

Чи відповідав пацієнт будь-яким з таких критеріїв наприкінці періоду спостереження?

ЕКГ вперше виявила атріовентрикулярну блокаду другого ступеня чи вище або інтервал QT \geq 500 мс



НІ

▶ ТАК

Продовжуйте спостереження щонайменше до наступного ранку до зникнення зазначених явищ

Чи є ЧСС наприкінці періоду спостереження найменшою з моменту отримання першої дози?



НІ

▶ ТАК

Продовжити час спостереження щонайменше на 2 години до збільшення частоти серцевих скорочень

Спостереження після отримання першої дози завершено

АТ — артеріальний тиск; ЕКГ — електрокардіографія; ЧСС — частота серцевих скорочень; QTc — інтервал QT, скоригований на частоту серцевих скорочень.

*Для педіатричних пацієнтів (віком \geq 10 років) схвалена доза препарату Гіленія становить 0,25 мг один раз на добу для пацієнтів з масою тіла \leq 40 кг і 0,5 мг один раз на добу для пацієнтів з масою тіла $>$ 40 кг.

Під час лікування

- Слід розглянути можливість повного офтальмологічного обстеження:
 - Через 3–4 місяці після початку лікування для раннього виявлення порушення зору через медикаментозний макулярний набряк
 - у пацієнтів з цукровим діабетом або увеїтом в анамнезі
- Слід проконсультувати пацієнтів щодо необхідності негайно повідомляти лікареві про ознаки та симптоми інфекції під час та протягом 2 місяців
 - Виконати негайну діагностичну оцінку у пацієнтів із симптомами та ознаками, що відповідають енцефаліту, менінгіту чи менінгоенцефаліту, та розпочати відповідне лікування у випадку виявлення захворювання
 - Повідомлялося про серйозні, небезпечні для життя, а іноді і смертельні випадки енцефаліту, менінгіту або менінгоенцефаліту, спричинені вірусом простого герпесу (ВПГ) та вірусу вітряної віспи.
 - Повідомлення щодо криптококового менінгіту (іноді фатального) отримували приблизно після 2–3 років лікування, проте точний зв'язок з тривалістю лікування невідомий
 - Слід відстежувати наявність клінічних симптомів або даних МРТ, що свідчать про прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ). У випадку підозри на ПМЛ лікування лікарським засобом Гіленія слід відкласти до виключення ПМЛ
 - Випадки ПМЛ зазначали приблизно після 2–3 років монотерапії, проте точний зв'язок з тривалістю лікування невідомий
 - У випадку тяжких інфекцій лікування слід відкласти
- Необхідно регулярно виконувати загальний аналіз крові під час лікування, через 3 місяці та щонайменше 1 раз на рік надалі. Якщо рівень лімфоцитів становить $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$, лікування слід перервати
- Повідомлялося про деякі випадки гострої печінкової недостатності, що потребує пересадки печінки, та клінічно значущого ураження печінки
 - При відсутності клінічних симптомів:
 - Перевіряти рівні трансаміназ печінки та білірубін у сироватці крові 1, 3, 6, 9 та 12 місяців терапії, а потім періодично до 2 місяців після припинення застосування лікарського засобу Гіленія
 - Якщо рівні трансаміназ печінки перевищують верхню межу норми (ВМН) печінки більше ніж у 3, але менше ніж у 5 разів без збільшення рівня білірубіну в сироватці крові, слід проводити більш частий моніторинг, включаючи сироватковий білірубін та лужну фосфатазу (ЛФ), щоб визначити, чи відбудеться подальше збільшення та для того, щоб визначити, чи існує альтернативна етіологія порушення функції печінки.
 - Якщо рівні трансаміназ печінки щонайменше в 5 разів перевищують ВМН або принаймні в 3 рази вище ВМН, пов'язані з будь-яким збільшенням білірубіну в сироватці крові, слід припинити застосування лікарського засобу Гіленія. Слід продовжувати моніторинг функції печінки. Якщо рівень сироватки крові нормалізується (у тому числі, якщо виявлено альтернативну причину печінкової дисфункції), лікування Гіленія може бути відновлено на основі ретельної оцінки користь/ризик*.
- Під час лікування жінки мають уникати вагітності. Якщо жінка завагітніла, слід припинити лікування. Прийом лікарського засобу Гіленія слід припинити за 2 місяці до планування вагітності, а також розглянути можливе повернення активності захворювання. Необхідно провести УЗД та надати медичну консультацію щодо шкідливої дії Гілені на плід.
- Жінкам з репродуктивним потенціалом слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та щонайменше протягом 2 місяців після припинення лікування. Потрібно регулярно проводити тест на вагітність.
- Жінок з репродуктивним потенціалом слід регулярно інформувати про серйозні ризики для плода з боку лікарського засобу Гіленія. Слід забезпечити регулярні консультації жінок з репродуктивним потенціалом, використовуючи картку-нагадування для пацієнтів щодо вагітності
- Необхідно забезпечити регулярне консультування жінок з репродуктивним потенціалом за допомогою брошури «Гіленія (фінголімод): картка-нагадування для пацієнтів щодо вагітності».
- Для того, щоб допомогти визначити ефекти лікарського засобу Гіленія у вагітних жінок з РС, лікарів просять передавати інформацію про вагітних пацієнок, які могли зазнавати дії лікарського засобу Гіленія в будь-який час протягом вагітності (за 8 тижнів до останньої менструації та надалі) в компанію «Новартіс» за телефоном +38 044 389 39 30 або на сайті <https://psi.novartis.com> для проведення моніторингу цих пацієнтів у рамках Програми активного спостереження результатів вагітності.
- Рекомендовано уважно відстежувати ознаки базальноклітинної карциноми та інших шкірних новоутворень шляхом обстеження шкіри кожні 6–12 місяців і направлення пацієнта до дерматолога у випадку виявлення підозрілих уражень
 - Слід застерігати пацієнтів щодо впливу сонячних променів без захисних засобів
 - Слід переконатися, що пацієнти не отримують супутню фототерапію УФ-В-випромінюванням або PUVA -фотохіміотерапію.
- Гіленія має імуносупресивний ефект і може збільшувати ризик розвитку лімфом (включаючи фунгоїдний мікоз) та інших злоякісних новоутворень (зокрема новоутворень шкіри), а також серйозних опортуністичних інфекцій. Спостереження слід проводити з відстеженням злоякісних новоутворень шкіри та фунгоїдного мікозу. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами під час лікування, зокрема із супутніми станами або відомими факторами, такими як попередня імуносупресивна терапія; у випадку підозри ризику терапію слід припинити
- Повідомлялося про випадки судом, зокрема епілептичного стану. Рекомендовано уважно відстежувати ознаки судом, зокрема в пацієнтів з фоновими захворюваннями або епілепсією у власному або сімейному анамнезі
- У всіх пацієнтів слід щороку проводити повторну оцінку користі/ризиків лікування лікарським засобом Гіленія

*Схвалена доза 0,5 мг 1 раз на добу (або 0,25 мг 1 раз на добу у педіатричних пацієнтів ≥ 10 років) з масою тіла ≤ 40 кг) для застосування під час відновлення лікування, оскільки інші схеми дозування не затверджені.

Після припинення лікування

- Повторити спостереження після першої дози, як на початку лікування:
 - на 1 або більше днів протягом перших 2 тижнів лікування;
 - на понад 7 днів протягом 3–4-го тижнів лікування;
 - на понад 2 тижні після 1 місяця лікування
- Нагадати пацієнтам щодо необхідності повідомляти про ознаки та симптоми інфекції своєму лікарю протягом 2 місяців після припинення лікування
- Рекомендувати пацієнтам уважно відстежувати ознаки менінгіту і ПМЛ
- Проінформувати жінок з репродуктивним потенціалом про необхідність ефективної контрацепції протягом 2 місяців після припинення лікування через серйозні ризики для плода з боку лікарського засобу Гіленія
- Рекомендувати жінкам, які припинили лікування лікарським засобом Гіленія та планують вагітність, що активність захворювання може повернутися знову
- Рекомендовано уважно відстежувати можливість тяжкого загострення захворювання після припинення лікування
 - У випадках тяжкого загострення слід за необхідності розпочинати відповідне лікування

Для нотаток